Aus der Hautklinik der Universität Marburg
Direktor Prof. Dr. Ruete

Ueber Granuloma anulare

mit besonderer Berücksichtigung des familären Vorkommens

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

einer Hohen Medizinischen Fakultät

der

Philipps-Universität zu Marburg (Lahn)

vorgelegt von

Alma Blumberg

aus Oberhausen (Rheinland)

Marburg-Lahn
1929
Buchdruckerei K. Euker

Angenommen von der medizinischen Fakultät zu Marburg
am 15. September 1929.

Gedruckt mit Genehmigung der Fakultät.
Referent: Prof. Dr. Ruete.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Das Granuloma anulare ist eine Hautkrankheit, die erst in den letzten 20 Jahren mehr und mehr bekannt geworden ist.

Die erste umfassendere deutsche Arbeit darüber wurde 1911 von *Arndt* herausgegeben. Sie gab auch die Veranlassung, daß man sich intensiver mit dem Wesen dieser Efflores-zenz befaßte. Inzwischen sind die klinischen Erscheinungsformen und der histologische Aufbau so eindeutig bekannt geworden, daß ich mich auf ein näheres Eingehen auf diese Punkte bei der Darstellung des in unserer Klinik beobachteten Falles beschränken möchte, zumal dieser alle klinischen und histologischen Eigentümlichkeiten des Granuloma anulare in charakteristischer Form aufweist.

Erwähnen möchte ich nur die diagnostisch am deutlichsten in die Augen springenden Merkmale, nämlich: die Vorliebe für die Lokalisation am Handrücken, die Chronizität und Schmerzlosigkeit des Prozesses sowie seine Gutartigkeit; die Neigung der einzelnen erbsengroßen Effloreszenzen zur Ringbildung, ihre grauweiße bis lividrötliche Farbe, ihre derbe Konsistenz und endlich im histologischen Bilde die Bindegewebsnekrose und zellige Infiltration fast ausschließlich in den mittleren und tiefen Schichten des Corium.

Die Ätiologie dagegen ist ein bis heute noch viel umstrittener Punkt. Und da auch unser Fall in gewissem Sinne zur ätiologischen Klärung beitragen dürfte, möchte ich diesen Punkt wenigstens kurz streifen.

Da beschäftigt uns wohl am meisten der Zusammenhang des Granuloma anulare mit der Tuberkulose, und zwar vornehmlich mit den sog. Tuberkuliden. Darunter versteht man eine Reihe tuberkulöser Hautaffektionen, die sich auszeichnen durch ihre Gutartigkeit und Nei-

gung zu spontaner Rückbildung infolge hoher Abwehrkräfte der Haut. Daraus erklärt sich auch das schubweise Auftreten, die Schwierigkeit des Bazillennachweises und das gelegentliche Fehlen von tuberkulösem Gewebe. Es fallen unter diese Gruppe folgende Erkrankungen: der Lichen scropholosorum, die Folliklis und Aknitis, das Erythema induratum mit dem ihm nahestehenden Boekschen Sarkoid und vielleicht noch der Lupus erythematodes. Mit all diesen Affektionen ist das Gr. a. differentialdiagnostisch in Beziehung gebracht worden. Mit *Oscar Gans* darf man wohl die Trennung des Gr. a. vom Lupus erythematodes und vom Sarkoid als sichergestellt betrachten. Die Überempfindlichkeit auf leichte Berührung, die Infiltration vornehmlich im Stratum papillare, das Mitergriffensein der Epidermis in Form einer Hyperkeratose und Akanthose bei Lupus er. sprechen gegen Gr. a.; ebenso beim Sarkoid die seltene Nekrose, der homogene Aufbau aus Epitheloidzellen wie auch die scharfe Abgrenzung in einer Art fibrösen Kaspel.

Viel schwieriger dagegen ist die Abgrenzung gegen die eigentlichen vorgenannten Tuberkulide. Das verbindende Glied bilden hier die Chronizität und Gutartigkeit der Prozesse, sowie die oben angeführte Neigung zu spontaner Ausheilung und die leichte therapeutische Beeinflußbarkeit. Dazu kommt noch die große Ähnlichkeit des histologischen Bildes, das einen Aufbau aus mehr oder weniger stark ausgesprochenem tuberkulösen Gewebe aufweist. — Findet man beim Gr. a. gar knötchenförmige Anordnung, so ist die Annahme eines Zusammenhangs mit der Tuberkulose sehr verlockend, zumal vereinzelt auch beides nebeneinander beobachtet wurde.

Aber ein eminenter Unterschied besteht zwischen beiden Affektionen; nämlich der, daß bei den Tuberkuliden fast stets der Kochsche Bazillennachweis gelingt und auch der Tierversuch häufig positiv ausfällt; dagegen ist beim Gr. a. bis heute beides noch niemals erreicht worden. Sehr häufig finden wir keinerlei Anhaltspunkte für Tuberkulose.

Es würde zu weit führen, wollte ich auf alle Beobachtungen in der Richtung eingehen; ich will deshalb nur einzelne be-

sonders bemerkenswerte Fälle zum Vergleich anführen. So fand *Graham Little* unter 49 Fällen der Literatur nur vier mit hereditärer tuberkulöser Belastung und nur einen mit einem tuberkulösen Spitzenkatarrh. *Arndt* unter acht eigenen Fällen nur zwei mit positivem Pirquet. *Stettler* beobachtete sechs Fälle von Gr. a. Ein Fall zeigte gar keine tuberkulösen Anhaltspunkte. — Bei einem fünfjährigen Knaben war Pirquet mit Alttuberkulin positiv, mit Partigen M Tb R negativ. Die Anamnese ohne Besonderheiten; Bazillennachweis und Tierversuch fielen ebenfalls negativ aus.

Interessant ist der vierte Fall insofern, als ein 21jähriger Privatdozent mit Gr. a. ohne tuberkulöse Merkmale eine Cousine hatte, die eine tuberkulöse Anamnese aufwies und 20 Jahre vorher wegen Gr. a. behandelt wurde. — Bei einer 50jährigen Frau zeigte sich ein stark positiver Ponndorf. — Der letzte Fall hatte Drüsenschwellungen, Verdickungen der Oberlippe und Nase und einen verdächtigen Lungenbefund. Die Intrakutanreaktion auf normaler Haut war mäßig positiv, die im Herd stark positiv. Aber — wie auch im vorhergehenden Falle — kein tuberkuloides Gewebe. *Grütz* und *Hornemann* hingegen berichten über sieben Fälle von Granuloma anulare ohne jeglichen Zusammenhang mit der Tuberkulose. *E. Dübendörfer* beobachtete drei Fälle, von denen zwei eine negative tuberkulöse Anamnese hatten, der Vater des Dritten an Phtise gestorben war.

Burnier und *Rejsek* veröffentlichen einen einwandfreien Fall von Granuloma anulare bei einem 16jährigen Mädchen in schlechtem Allgemeinzustand mit Verdacht auf Spitzenaffektion ohne tuberkulöse Anamnese. Ein Herd schwand nach Einspritzen von $^1/_4$ mg Tuberkulin in die Umgebung; die anderen gingen gelegentlich einer Probeexzision zurück, kamen jedoch nach etwa drei Monaten wieder. *Pinkus* berichtet von einem Fall mit gleichzeitiger offener Tuberkulose, wo der histologische Aufbau genau den Typ eines papulo-nekrotischen Tuberkulids zeigt. Bei einem zweiten Fall fand er neben Granuloma anulare Folliklis, Erythema induratum und großmakulöse Syphilide.

Schoendorf beobachtete Granuloma anulare bei einer Frau, deren Vater und Mann an Tbc gestorben waren. Bei *Leschunski* war eine 44jährige Frau wegen tuberkulöser Halsdrüsen in Behandlung, die als Nebenbefund an Finger und Handrücken zahlreiche Herde von Gra. a. hatte.

Einen zweifelhaften Fall beobachtete *Rusch:* eine Frau mit Lupus erythematodes des behaarten Kopfes wies am Rücken, in einer zierlichen Kreislinie angeordnet, zahlreiche Knötchen auf, die in ihren Effloreszenzen am ehesten an Lichen ruber planus erinnerten und unter Arsenbehandlung abgeflacht sind. In ihrem histologischen Aufbau dagegen zeigten sie tuberkulöses Gewebe mit Nekrose des kollagenen Bindegewebes wie beim Granul. an. Auch *Grütz* weiß von zwei Fällen zu berichten, die den Zusammenhang des Gra. a. mit der Tuberkulose wieder sehr nahe erscheinen lassen. Bei dem einen, einem Kinde von $2^1/_2$ Jahren, fanden sich neben typischen Herden von Gra. a. gleichzeitig folliklisartige Effloreszenzen. Auf Tuberkulininjektionen heilten die Gr. a.-Herde ohne, die Folliklisherde mit Narbenbildungen ab. Auf der Höhe der Erkrankung fanden sich alle Übergänge d. Gra. an. zur Tuberkulose. Bemerkenswert ist noch, daß auf die erste Tuberkulininjektion deutliche Herdreaktion mit Aufflammen neuer Herde eintrat, während auf die späteren größeren Dosen keine Herdreaktion mehr, wohl aber Heilung erfolgte. Abweichend an dem Fall war, daß sich im histologischen Bilde Infiltrate bis in die Subcutis erstrekten.

Das Kind hatte auch eine tuberkulöse Anamnese: Mutter und Schwester des Vaters waren an Schwindsucht gestorben, eine zweite Schwester des Vaters war einer Knochentuberkulose erlegen. Bei dem Knaben selbst fanden sich drei Monate vor der Vorstellung Drüsenschwellungen an beiden Halsseiten, die nach 14 Tagen auf Leinsamenumschläge abheilten. Der zweite Fall betraf eine 27jährige Frau, bei der die Übergänge von Granuloma anulare zu den Tuberkuliden noch deutlicher in Erscheinung traten.

An dieser Stelle darf ich vielleicht einfügen, daß der jugendlicheste Fall der Literatur von Gra. an. von *Pernet* beobach-

tet wurde, und zwar bei einem Kinde unter zwei Jahren, bei dem die Eruptionen nach einer Behandlung mit 25 Proz. grauer Salbe leicht zurückgingen.

Dann veröffentlichte *Pick* einen Fall, bei dem am Handrücken und Unterarm typische Herde von Gran. an. bei gleichzeitigem Vorhandensein vereinzelter typischer Folliklis-Efflo-reszenzen an den Unterarmen und Unterschenkeln nachweisbar waren. Fast die ganze Glutaealgegend war eingenommen von einer Affektion, die wohl durch Confluieren kreisförmiger Herde entstanden war. Einzelherde zeigten im Zentrum typische Folliklisnarben: scharf ausgestanzt, unter dem Hautniveau liegend — wohl Übergangsformen zum großpapulösen Tuberkulid.

Histologisch das typische Bild des Granuloma anulare! Die Anamnese bezüglich Tuberkulose o. B. Ektebin mittelstark positiv. $^1/_2$ mg Alttuberkulin ergab starke Stichreaktion, starke Allgemeinreaktion, aber keine Herdreaktion.

Eine ebenfalls interessante Beobachtung machte *Horowitz* bei einer Frau, die vor zwei Jahren multiple, jetzt abgeheilte ulceröse Tuberkulide an Händen und Füßen, sowie in der Glutaealgegend aufwies. Außerdem Conjunktivitis phlyktänulosa, Coxitis tuberkulosa und Lupus erythematodes-ähnliche Narben an den Innenflächen der Fingerspitzen. Die Alttuberkulinreaktion war stark positiv. Jetzt wurde an den Fingern Gran. an. histologisch sichergestellt.

Besonders erwähnenswert dürfte die Beobachtung von *Mendes da Costa* sein, daß bei einer Patientin einige Jahre nach Herausschneiden eines histologisch typischen Lupus in dessen Narbe ein eindeutiges Gran. an. entstand. Noch einen letzten Fall für den Zusammenhang von Granuloma an. und Tuberkulose möchte ich anführen, den *Hahn* beobachtete: Der Vater eines 13jährigen Mädchens war lungenkrank. Das Mädchen selbst hatte mit zehn Jahren tuberkulöse Lymphome am Hals und ein Ekzem am Naseneingang. Vor zwei Jahren traten an der rechten Hand und am rechten Malleolus externus Herde von Gran. an. auf. Nach etwa einjähriger Mesothoriumbehandlung kam es zu Rezidiven. Im Anfang der Behandlung war

Pirquet negativ, Intradermo 1:1000 negativ. Die Lungenplatte zeigte verstärkte peribronchitische Zeichnung, verbreiterte Hilusdrüsen und ausgesprochene aszendierende und deszendierende Strangzeichnung. Die Untersuchung des Serums ergab: Prokutine im aktiven und inaktiven Serum; Wachstum von Tuberkelkulturen durch das Serum sehr verstärkt.

Aus den angeführten Fällen sind eine Reihe sehr geeignet, zu der Annahme zu verleiten, daß verwandte Beziehungen zwischen dem Gra. a. und der Tbc. bestehen. Wenn man aber bedenkt, wieviel mehr Fälle von Gran. a. ohne jeglichen Anhaltspunkt für Tbc. vorkommen, so muß man dieser Vermutung mit größter Vorsicht gegenüberstehen.

Im Vorhergehenden kam ich schon auf zwei in gewissem Sinne atypische Fälle von Gran. a. zu sprechen: nämlich den von Rusch, der klinisch dem Lichen ruber planus ähnelte — histologisch aber vollkommen dem Gr. a. entsprach und den von Grütz angeführten, bei dem sich die Infiltration ausnahmsweise bis in die Subcutis erstreckte.

Die gleichen Beobachtungen hat auch *Ornstein* gemacht. Er berichtet von vier Fällen: Davon waren zwei Fälle typisches Gr. a. ohne Eigentümlichkeiten.

Der dritte Fall betraf einen $2^1/_2$jährigen Knaben, der mit $1^1/_2$ Jahren eine Gehirnkrankheit durchgemacht hatte, aber keinerlei Anhaltspunkte der Tbc. aufwies. Dieser Knabe zeigte charakteristische Herde am linken Daumenballen, einen leicht geröteten neben dem Schwertfortsatz, einen scharf und etwas unregelmäßig umrissenen im rechten Hypogastrium und an der Grenze zwischen oberem und mittleren Drittel beider Tibien eine etwa talergroße Rötung; in deren Bereich fanden sich tiefe bis ins subkutane Gewebe gehende, auf der Unterlage nicht verschiebliche Infiltrationen; am Rande meist konfluierende, etwa erbsengroße kutane Knötchen. Keine Beschwerden, keine Druckempfindlichkeit. An dem Herd am Daumen, der mit Mesothorium behandelt wurde, verbrannte sich das Kind. Er ging nur teilweise zurück. Die übrigen Herde verschwanden unbehandelt. Nur an den Unterschenkeln

entwickelten sich im Anschluß an die Exzisionsnarbe zwei deutliche Rezidiv-Knötchen. Histologisch fanden sich in den tiefen Cutisschichten für Gr. a. charakteristische Veränderungen, die zum Teil gegen die Subkutis scharf abgesetzt, zum Teil in diese übergreifend waren, mit Zerstörung des Fettgewebes einerseits und typischen Infiltrationen andererseits, sowie Fehlen des elastischen Bindegewebes.

Solche Mitbeteiligung der Subcutis wurde bislang (1924) von einem deutschen Autor noch nicht beobachtet.

Der vierte Fall zeigte die vorhin schon erwähnte klinische Ähnlichkeit mit dem Lichen ruber planus. Es handelt sich um eine Patientin mit uncharakteristischer Anamnese: Chlorose, Scharlach, Magenbeschwerden, Nierensteine, Gallenblasenentzündung, Dickdarmschwellung.

Jetzt hat sie mehrere „Pickel" an der Außenseite des rechten Unterschenkels. Am oberen äußeren Drittel des rechten Unterschenkels waren stecknadel- bis sagokorngroße teils isolierte, teils konfluierende braunrötliche, scharf umschriebene Effloreszenzen mit etwas eingesunkenem und atrophischen Zentrum. Zwischen den Herden ebensolche Flecke. *Moro* blieb negativ. Histologisch ergaben sich wiederum die für Granuloma anulare typischen Veränderungen, sogar auch Langhanssche Riesenzellen.

In einem Präparat war keine Nekrose, vielmehr feinfaseriges junges Bindegewebe, wohl ein Reparationsstadium darstellend. Die Therapie bestand in Bestrahlung und Injektion von 1%igem Acidum arsenicosum, täglich ¼—1 ccm. Drei Wochen nach der letzten Bestrahlung traten an der Innenseite des rechten Unterschenkels im unteren und mittleren Drittel neue Effloreszenzen auf, deren Zentren aber zum größten Teil pustulös waren, die Pusteldecke darüber sehr schlaff und leicht abhebbar; der Grund scharf umschrieben, eitrig belegt; zum Teil Konfluation. Die gleichen Herde, serpiginös angeordnet fanden sich an der Außenseite, wo sie von dem alten Herde ausgingen. An den bestrahlten Stellen wurde teils feinlamellöse und kleien- teils ringförmige Schuppenbildung beob-

achtet. Auf Injektionen von Ac. arsen. entstand nach drei Wochen Herpes in der Kreuzbeingegend. Die Injektionen wurden abgesetzt und Aspirin und Karlsbader Salz gegeben. Nach vier Monaten war bis auf einige neuentstandene Knötchen alles in Abheilung begriffen.

Den umgekehrten Fall beobachtete *Liebreich* wo das Krankheitsbild klinisch dem Granuloma an., histologisch dem Lichen ruber planus entsprach.

Einen wegen seiner generalisierten Ausbreitung interessanten Fall veröffentlichte *Olah*. Es waren befallen: Rumpf, Gesicht, Augenlider, Nase, obere und untere Extremitäten; dagegen nicht Hand- und Fußrücken. Die primären wie die ausgebildeten Elemente waren an den Follikeln lokalisiert, und die als allererste Zeichen der Krankheit wahrnehmbaren Erscheinungen bildeten punktförmige Hornpfröpfe der Follikelmündungen. Das histologische Bild war von ausgesprochen tuberkuloidem Charakter. Eine bestimmte Umstimmung des Organismus (Gravidität, Ponndorf und Arseninjektion) brachten neue Exarcerbationen hervor. Tuberkelbazillen konnten nicht nachgewiesen werden; ebenso fiel der Tierversuch negativ aus.

Der eben beschriebene war ein in seiner Lokalisation allerdings so abweichender Fall, daß man vielleicht Zweifel hegen darf, ob es sich in der Tat um Gr. a. handelte.

Aus den letzt geschilderten Fällen geht hervor, daß man das Gr. a. auch zu anderen Hautkrankheiten als der Tbc. in Beziehung bringen kann.

Darüber hat sich *Brun* eingehend geäußert, speziell auch über den Vergleich mit dem Lichen ruber planus. Er kann sich zu dem Glauben an einen Zusammenhang zwischen den beiden Krankheiten nicht entschließen, da doch das histologische Bild beim Lichen r. pl. ein wesentlich anderes ist: Veränderungen der Epidermis im Sinne einer Verdickung der Horn- und Körnerschicht; lymphozytäre Infiltration, hauptsächlich im Stratum papillare und Bindegewebsnekrose, soweit sie überhaupt vorhanden, vornehmlich an der Epidermis — Cutis

Grenze. Wohl makroskopisch kann der Lichen einmal Ähnlichkeit mit dem Gr. a. aufweisen: wenn nämlich die Effloreszenzen ausnahmsweise statt des blauroten einen mattrosa Farbton mit zentraler Delle haben, es zur Ringbildung kommt und der Juckreiz fehlt.

Ebenso leicht ist die Abtrennung des Gr. an. vom Keloid, das wesentlich derber ist, nur in Farbe und Form eine gewisse Ähnlichkeit zeigt, aber ohne Neigung zur Ringbildung und zentraler Atrophie auftritt. Im histologischen Bilde vor allem zeigt es keinerlei Verwandtschaft.

Schwieriger dagegen ist schon die Abgrenzung gegen das Erythema elevatum et diutinum. Diese Affektion stellt sich dar als leicht über die Haut erhabene Kreise, welche sich zusammensetzen aus kleinen weißlichen, auch einmal rötlich bis bräunlich gefärbten Knötchen. Über die Ätiologie der Erkrankung ist man sich noch nicht einig. Einmal wird sie zur Tuberkulose gezählt, weil sie hin und wieder mit einer sicheren Hauttuberkulose vorgefunden wurde. Dann wieder bringt man sie in Beziehung zum Gr. a.; doch zeigt auch hier das histologische Bild eine wesentliche Abweichung, indem die Zellinfiltrate zahlreiche Leukozyten enthalten. Außerdem ist der Beginn des E. e. et d. nicht so schleichend und unbemerkt wie beim Gr. a., sondern häufig akut einsetzend mit Störungen des Allgemeinbefindens. Zu einer bestimmten Entscheidung kann sich *Brun* auf Grund dieser Befunde noch nicht entschließen.

So wenig Sicheres wir über die Entstehungsursache des Gr. a. wissen, so wenig Eindeutiges können wir auch über die Therapie sagen. Eine spezifische Therapie kann es ja nicht geben, solange die Ursache nicht bekannt ist. Aber immer wieder hat man die Erfahrung gemacht, daß die Prognose weit günstiger ist in einem behandelten als in einem nicht behandelten Fall. Es kommt anscheinend viel weniger darauf an, womit man behandelt, als daß man überhaupt behandelt. Das erhellt schon daraus, daß man mit den verschiedensten Methoden glänzende Erfolge gehabt hat. Wenn andererseits eine

Methode versagt hat, so hat man mit einer beliebigen anderen mehr oder weniger prompt Rückbildnug erreicht. — Es würde zu weit führen, wollte ich auf sämtliche therapeutischen Versuche eingehen. Ich will deshalb nur wenige kurz anführen.

Da steht im Vordergrunde die Excision, die wohl in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle die besten Erfolge erzielt. Aber auch hier wurden Rezidive, Auftreten neuer Effloreszenzen — woraufhin später meist doch noch Rückgang eintrat — beobachtet.

Noch unterschiedlichere Effekte hat man bei der Röntgenbestrahlung gesehen. Einmal heilen die Effloreszenzen schlagartig ab; das andere Mal ist die Bestrahlung gänzlich erfolglos und ein drittes Mal wurden nicht nur neue Effloreszenzen der gleichen Art, sondern sogar pustulös veränderte hervorgerufen. Bei Anwendung eines anderen Mittels trat dann doch noch Abheilung ein. So hat man beispielsweise mit und ohne Erfolg angewandt: Arsen als Tropfen und Injektionen; Quecksilberpflaster, Salizylpflaster; Salizyl-Ichtyol und Resorcinsalbe; Kohlensäureschnee; Mesothorium; Tuberkulininjektionen und vieles mehr.

Nach diesem Überblick über die Erscheinungsformen des Gr. a. möchte ich übergehen zu dem familiären Vorkommen dieser Krankheit.

Da ist in der Literatur erst ein einziger Fall beschrieben, und zwar von *Callomon* im Jahre 1926: es handelt sich um das gleichzeitige Auftreten von Gr. a. bei Mutter und Tochter, die zusammenlebten. In der Familienanamnese der Mutter und bei ihr selbst sind keine Anhaltspunkte für Tuberkulose; ebensowenig bei der Tochter. Die Mutter kam im Jahre 25 zur Beobachtung. Gr. a. wurde histologisch einwandfrei festgestellt. Bei der 60jährigen Frau hatte die Erkrankung vor zehn Jahren (1915) am rechten Handrücken mit kleinen Knötchen begonnen, die markstückgroß wurden. Neue Effloreszenzen traten auf am linken Handrücken und an der Dorsalseite des zweiten und vierten Fingers. Auf Bestrahlung mit Radium und Röntgen verschwanden alle bestrahlten Herde. Es traten

aber allmählich neue Herde auf am Ellenbogen, an Unterarmen und Händen, die schließlich spontan zurückgingen. 1925 waren nur noch drei erbsengroße Knötchen unter dem rechten Olecranon sichtbar. An Stelle der abgeheilten Herde waren entweder gar keine Spuren hinterblieben oder mattgelb-braune lividbläuliche Bezirke mit guter Hautfelderung. An den Excisionsstellen kleine weißliche Narben.

Bei der 27jährigen Tochter trat vor 1½ Jahren (Frühjahr 1924) am rechten Handrücken an denselben Stellen wie bei der Mutter der Primärherd auf. Bemerkenswert ist, daß bei der Tochter die Röntgenbestrahlung völlig erfolglos blieb, im Gegenteil der bestrahlte Herd an Größe zunahm, während auf Lichtbehandlung (Kromayerlampe), Kohlensäureschnee und Thorium X die Effloreszenzen bis Mitte Januar 1926 völlig verschwanden und bis März auch noch kein Rezidiv aufgetreten ist. An einer anderen Stelle dieser Arbeit erwähnte ich schon, daß *Stettler* einen Fall von Gr. a. bei einem 21jährigen Privatdozenten beobachtete, dessen Cousine 20 Jahre vorher die gleiche Erkrankung hatte. Doch können wir diesen Fall wohl kaum als einen familiären auffassen, zumal als ich leider nicht in Erfahrung bringen konnte, ob die beiden zusammen gelebt haben.

Dann berichtet *Berger* auf der dermatologischen Zusammenkunft in Budapest im März 1925 von einem Fall, wo fünf von sieben Geschwistern von einer Dermatose befallen waren, deren Diagnose aber nicht vollkommen sichergestellt werden konnte. Es fanden sich an den Extremitäten, am Stamm und im Gesicht zerstreute bis haselnußgroße Infiltrate von livider Farbe. Abheilung erfolgte unter Zurücklassung von einer dunkelbraunen Pigmentierung, stellenweise von Atrophie. Histologisch fand sich chronisch entzündliches Granulationsgewebe. Ausführlichere Daten über diesen Fall konnte ich leider nicht ermitteln. Es wäre natürlich außerordentlich interessant festzustellen, ob es sich um Granuloma anulare handelte. Dann wäre dies ein so typisch familiärer Fall, wie man ihn sich schöner gar nicht denken könnte und gleichzeitig wohl geeignet, in der Frage der Ätiologie eine Rolle zu spielen.

Nun komme ich zu der Darstellung des in unserer Klinik beobachteten Falles. Er erscheint uns von besonderer Bedeutung, da er erst der zweite sichere Fall von familiärem Vorkommen des Gr. a. ist, der bisher (Februar 1928) beschrieben wurde. Und zwar handelt es sich wie bei *Callomon* um Mutter und Tochter. Ich gebe zunächst die Anamnese und Krankengeschichte der Patientinnen.

Die 34jährige Mutter W. V. will bisher nie ernstlich krank gewesen sein.

Die Untersuchung der inneren Organe ergab keine Besonderheiten, insbesondere waren keine Anhaltspunkte für Tuberkulose vorhanden. Die Eltern der Mutter leben und sind gesund; ebenso der Ehemann. Tuberkulose oder Hautkrankheiten sind in der Familie angeblich nie vorgekommen.

Etwa in ihrem 20. Lebensjahre entwickelte sich auf der Dorsalfläche des Zeigefingers der rechten Hand der Patientin über dem proximalen Interphalangealgelenk ein kleines Knötchen. Durch das Auftreten weiterer Knötchen entstand hier jetzt ein etwa markstückgroßer ringförmiger Herd papulöser Efloreszenzen von nur wenig rötlich-bläulicher Farbe. Seit Juni 1927 bemerkt Patientin, daß sich auch zwischen Ring- und Kleinfinger der linken Hand auf der Dorsalfläche die gleichen ringförmig angeordneten Knötchen verhältnismäßig rasch entwickelten. Jetzt ist der Herd etwa pfennigstückgroß. Die Efloreszenzen verursachen keine Beschwerden und keinen Juckreiz. Die achtjährige Tochter dieser Patientin macht äußerlich einen durchaus gesunden Eindruck. Die Untersuchung der inneren Organe ergab ebenso wie bei der Mutter keine Besonderheiten; auch keinerlei Anzeichen für Tuberkulosis pulmonum waren vorhanden.

Im sechsten Lebensjahre zeigte sich auf der Haut der Dorsalfläche der rechten Hand ein kleines Knötchen, das sich langsam bis zu Erbsengröße vergrößerte. Allmählich traten an derselben Stelle noch mehr Knötchen auf, die sich zu einem Ringe zusammenschlossen, der jetzt gut fünfzigpfennigstückgroß erscheint. An derselben Hand findet sich noch je ein

Knötchen von etwa Erbsengröße an der Oberfläche des kleinen Fingers, des Mittelfingers und des Zeigefingers. Die linke Hand ist seit Frühjahr 1927 ebenfalls ergriffen. Hier bemerkt man je ein Knötchen an der Dorsalfläche des Daumens und des Ringfingers sowie auf dem Handrücken. Alle Knötchen haben die gleiche rötlich-bläuliche Farbe wie bei der Mutter, die gleiche derbe Konsistenz und langsame Entstehungsart, wie vollkommene Schmerzlosigkeit. Teilweise zeigten die Knötchen auf ihrer Oberfläche eine punktförmige Öffnung und schwache Schuppung, wie man sie bei Gr. a. häufiger findet.

Therapeutisch konnte bislang nichts unternommen werden. Auch auf eine schriftliche Wiederbestellung reagierten die Patientinnen, die auswärts auf dem Lande wohnen, nicht.

Zur Sicherung der Diagnose wurde bei dem Kinde eine Probeexcision aus dem Herde auf dem Dorsum des Metacarpophalangealgelenks rechts vorgenommen.

Bei der Untersuchung zahlreicher auf Tbc. gefärbter Schnitte nach einer modifizierten Ziehl-Neelsenschen Methode konnten niemals Tuberkelbazillen nachgewiesen werden.

Die histologische Durchsicht einer großen Anzahl mit Haematoxilin-Eosin gefärbter Präparate ergab das einwandfreie Bild des Gr. a. und war ähnlich, wie es *Kyrle* beschreibt. Die Herde befinden sich stets in den mittleren oder tiefen Schichten des Corium, sind ziemlich scharf umschrieben und greifen niemals in das subkutane Gewebe über. Auch die Epidermis ist so gut wie gar nicht beteiligt, nur hier und da ganz leichte Veränderungen in Form einer geringfügigen Parakeratose oder Ödem des Stratum spinosum.

Die Herde der Cutis zeigen typische zentrale Bindegewebsnekrose. Die Umgebung der Nekrose ist durch reichlich zellige Infiltrationen ausgezeichnet, die im wesentlichen zwei Zellarten erkennen lassen: zumeist sind es kleine rundliche Elemente mit rundem chromatinreichen Kern, der nur einen schmalen Protoplasmasaum freiläßt, Zellen also, die eindeutig als Lymphozyten aufzufassen sind. Die zweite Zellart ist charakterisiert durch vielgestaltige spindelförmige,

ovale Elemente mit reichlich Protoplasma und ist als eine Ansammlung von Epitheloidzellen anzusehen, an vereinzelten Stellen sogar knötchenförmig angeordnet. Die Gefäße in der Nachbarschaft des Herdes zeigen schwache perivasculäre Infiltration.

Als regenerative Prozesse anzusehen sind vielleicht die neugebildeten Gefäße und die Wucherung von jungem Bindegewebe innerhalb der Herdzellen.

Die Patientinnen sollten sich nach einiger Zeit nochmals zur Nachuntersuchung einfinden, um möglicherweise feststellen zu lassen, ob sich nach der Probeexcision des einen Herdes beim Kinde die übrigen Knötchen spontan zurückbilden würden. Leider entzogen sie sich der Beobachtung, wie ich schon bemerkte. Aus ebendemselben Grunde konnte auch eine Überimpfung auf Meerschweinchen nicht vorgenommen werden.

Wie wir auf Anfragen von der Mutter und dem behandelnden Arzt erfuhren, hatte der Letztere die Herde zweimal täglich mit Jodtinktur bepinseln lassen, wonach eine deutliche Besserung, allerdings keine vollständige Abheilung der Effloreszenzen eingetreten war. Es ist dies eben eine der unspezifischen Behandlungsmethoden, die am Herde eine entzündliche Reaktion zu setzen vermögen und gewisse therapeutische Erfolge erzielen. Immerhin dürfen wir wohl an Hand der Befunde und der histologischen Untersuchungen die Diagnose „Granuloma anulare" als gesichert ansehen.

Irgendein Zusammenhang mit der Tuberkulose konnte also, wie schon erwähnt, weder klinisch noch anamnestisch festgestellt werden. Ebensowenig können wir uns entschließen, das histologische Bild in diesem Sinne zu verwerten. Doch sind wir mit *Arndt* und den meisten übrigen Autoren der Meinung, daß es sich um eine chronisch entzündliche Infektionskrankheit handelt. In diesem Sinne sprechen die meist scharfe, tumorartige Abgrenzung der Knoten, die zentrale Nekrose, die Neubildung von Gefäßen, die regressive Metamorphose des Gewebes. Gerade dieser letzte Punkt aber gibt Anlaß, die Erkrankung von den verschiedenen Formen

der Hauttuberkulose zu trennen und sie für eine spezifische Infektionskrankheit anzusehen.

Bei den tuberkulösen Veränderungen ist die zentrale Nekrose, die Verkäsung, nicht so ausschließlich auf das Bindegewebe beschränkt, sondern sie ergreift vielmehr alle Gewebsteile und Zellen gleichmäßig und ist im ganzen viel massiger. Ferner vermissen wir das bei der Tuberkulose stets auffallende Vorhandensein von Plasmazellen, von Riesenzellen und Leukozyten. Zu diesem abweichenden histologischen Befunde kommt dann noch, daß es niemals gelungen, Tuberkelbazillen nachzuweisen, daß das Tierexperiment stets negativ ausgefallen ist, daß es sich in den meisten Fällen um blühende gesunde Menschen handelt, ohne irgendwelche tuberkulösen Anhaltspunkte in ihrer Anamnese, ohne positive Tuberkulinreaktion. Von Wichtigkeit sind in dieser Beziehung noch die — besonders in neuerer Zeit — zahlreichen Beobachtungen von Gr. a. bei Kleinkindern, die ebenfalls keine positive Tuberkulinreaktion zeigten.

Bei der bis heute so gänzlich unsicheren Ätiologie des Gr. a. darf man deshalb kein Moment außer Acht lassen, das in dieser Hinsicht von irgendwelcher Bedeutung sein kann.

So hat man die Erkrankung beobachtet in Kombination mit Diabetes, mit rheumatischen und Gelenkerkrankungen wie Arthritis deformans, Sehnenscheidenhydrops, mit der Lues ebensogut wie mit tuberkulösen Affektionen.

Es bleiben demnach Wege für die verschiedensten Vermutungen offen. Es mag sein, daß das Gr. a. ein zufälliges Zusammentreffen mit den vorgenannten Erscheinungen darstellte; es mag auch sein, daß diese Stoffwechsel- und Konstitutionsanomalien samt der Tuberkulose dispositionelle Momente bildeten und in diesem Sinne auch ein ursächlicher Zusammenhang mit der Tbc. angenommen werden darf. Ebensogut kann man aber das Gr. a. für eine spezifische Infektionskrankheit sui generis halten, deren Erreger noch unbekannt ist. Und für diese Annahme dürfte wohl

das familiäre Vorkommen der Affektion ein nicht unwichtiges dispositionelles Argument darstellen, namentlich, wenn man auf Grund der Seltenheit solcher Beobachtung eine geringe Kontagiosität des Virus und seine Haftung noch von anderen als rein äußeren — vielleicht endogenen — Momenten abhängig annimmt, wie es auch *Callomon* tut.

So möchten wir uns auf Grund unserer Beobachtung zu der Annahme entschließen, daß es sich beim Gr. a. tatsächlich um eine Infektionskrankheit sui generis handelt mit bis heute noch unbekanntem Erreger. Hierdurch erklärt sich auch das Doppelvorkommen in einer Familie am ungezwungensten.

Alle Versuche, das Gr. a. mit einer der bekannten Infektionskrankheiten in ursächlichen Zusammenhang zu bringen, erscheinen uns doch allzu krampfhaft. So wäre es vielleicht von Wichtigkeit in Fällen von Gr. a. sorgsamer auf das Vorkommen bei Nahverwandten und auch bei der Umgebung solcher Kranken zu achten, wobei vielleicht eine sehr lange Inkubationszeit in Betracht zu ziehen wäre.

Literaturverzeichnis.

1. Arndt, Archiv für Derm. u. Syph. Jhg. 1911, Bd. 108.
2. Berger, Zentralbl. f. Derm. Jg. 1925, Bd. 17 (Derm. Z. Budapest).
3. Brun, Arch. f. Derm. u. Syph. Jg. 1921, Bd. 135.
4. Burnier, et Rejzek. Centralbl. 1923, Bd. 6.
5. Callomon, Derm. Wochenschrift, Jhg. 1926, Bd. 82.
6. Dübendörfer, Zentralbl. 1926, Bd. 6. Schwz. Med. Woch. J. 52, Nr. 22.
7. Gans, Histologie der Hautkrankheiten, 1925.
8. Grütz, Arch. f. Derm. u. Syph. Jg. 1924, Bd. 147.
9. Grütz, u. Hornemann, Arch. f. Derm. u. Syph. Jg. 1921, Bd. 136.
10. Hahn, Zentralbl. Jg. 1926, Bd. 19, Schles. Derm. Gesellsch.).
11. Horowitz, Zentralbl. Jg. 1925, Bd. 17 (Schles. Derm.-Ges.).
12. Kyrle, Histo-Biologie der menschlichen Haut, 1927.
13. Leschunski, Zentralbl. 1924, Bd. 11 (Schles. d. Ges.).
14. Mendes da Costa, Zentralbl. Jg. 1926, Bd. 18.
15. Olah, Zentralbl. 1926, Bd. 21.
16. Ornstein, Arch. f. Derm. u. Syph. Jg. 1924, Bd. 146.
17. Pernet, Zentralbl. 1924, Bd. 14.
18. Pick, Derm. Wochenschr. Jg. 1924, Bd. 74.
19. Pinkus, Zentralbl. 1923, Bd. 7 (Berl. Derm.-Ges.).
20. Riecke, Haut- u. Geschlechtskrankheiten, 1921.
21. Rost, Hautkrankheiten für Fachärzte, 1926.
22. Rusch, Zentralbl. Jg. 1924, Bd. 11 (Wiener Derm.-Ges.).
23. Schoendorf, Zentralbl. Jg. 1924, Bd. 9.
24. Stettler, Arch. f. Derm. u. Syph. Jg. 1921, Bd. 132.
25. Stettler, Zentralblatt 1923, Bd. 1 (Schweiz. Med. Wochenschrift Jg. 51, Nr. 6).

Lebenslauf.

Ich, A l m a B l u m b e r g, wurde geboren am 27. Oktober 1902 als Tochter des Fabrikanten Hugo Blumberg und Frau Alma Blumberg, geb. Fulst. Bin protestantischer Konfession. Besuchte das Lyceum zu Oberhausen (Rhld.) und von der Untertertia ab die realgymnasiale Studienanstalt zu Duisburg, wo ich Ostern 1921 die Reifeprüfung machte.

Im Sommer 1921 studierte ich Medizin an der Universität zu Tübingen. Durch den Tod meines Vaters war ich gezwungen, das Studium für zwei Jahre zu unterbrechen.

Im Winter 1923/24 nahm ich mein Studium wieder auf und ging nach Marburg, wo ich drei Semester blieb und im März 1925 das Physikum bestand. Im Sommer 1925 und Winter 1925/26 studierte ich dann in Freiburg, im Sommer 1926 in München. Im Winter 1926/27 ging ich wieder nach Marburg und bestand dort am 13. Juli 1929 das medizinische Staatsexamen.

Meine akademischen Lehrer waren: Prof. Dr. Göppert, Heidenhain, Dittler, Lexer, Eppinger, Aschoff, Sauerbruch, Romberg, Döderlein, Weber, v. Pfaundler, v. Zumbusch, Kehrer, Klapp, Schwenkenbecher, Kretschmer, Ruete, Uffenorde, Grüter, Gürber, Versé, Freudenberg, Bonhoff, Hildebrand und Schenk.